



Newsletter

vol.
01
2016.03

非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解

平成27年~31年度 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 領域番号:4703 領域略称名「オシロロジー」

オシロロジー領域が発足

今回は、オシロロジーNews Letter第1号ですので、南部領域代表に決意を、そして各研究グループの研究代表者の先生方に今後の抱負を語っていただきました。

オシロロジーの目指すもの



自然科学研究機構生理学研究所生体システム研究部門

南部 篤

新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」、略称「オシロロジー」が、平成27年度より発足しました。オシロロジー oscillologyとは、発振oscillationに学問を表すologyをつけた新語で、発振現象とくに神経における非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以(ヒューマンネイチャー)や神経・精神疾患の病態を理解するとともに、これら疾患の治療にもつなげることを目指します。

ヒトも含め動物の脳には、様々な発振現象や共振現象が見られます。ミクロなレベルではニューロン内でのカルシウムイオンや膜電位の振動現象であったり、

ネットワークレベルでは活動電位や局所フィールド電位の発振現象であったり、またマクロなレベルでは頭蓋上から観察される脳波などです。周波数も活動電位で見られるように100Hzを超えるものから、概日リズムや性周期など日以上に渡るものまでと、非常に広範囲です。生体は、これらの発振現象をうまく制御することにより、正常な機能を果たしていると考えられます。一方、様々な神経・精神疾患の際には、正常な発振現象が破綻したり、異常な発振現象が出現します。例えば、てんかん発作時の異常脳波とか、パーキンソン病の際に大脳基底核で観察されるβ帯域の発振・共振現象などです。これらの発振現象は神経ネットワークの異常によって起こり、病態に深く関わっているので、これらの疾患は「ネットワーク病」とも言えます。また、発振現象に介入し制御することで病気の治療が可能で、実際、パーキンソン病の際に脳深部刺激療法(DBS)を行うとβ発振が消失し、症状が軽快します。このように、発振現象という視点から、脳の正常な機能や、神経・精神疾患の病態を捉えることは有効な方法であり、新たな治療法開発にもつながると考えられます。

一方、ヒトが人たる所以であるヒューマンネイチャー(人間本性)を理解する上においても、オシロロジーの考え方方が役に立つのではないかと思います。例えば、人は常に合理的な判断をするのではなく、時として非合理な判断をし、それが社会や経済を動かしたりします。このような非合理さも脳の発振現象や非線形な性質から

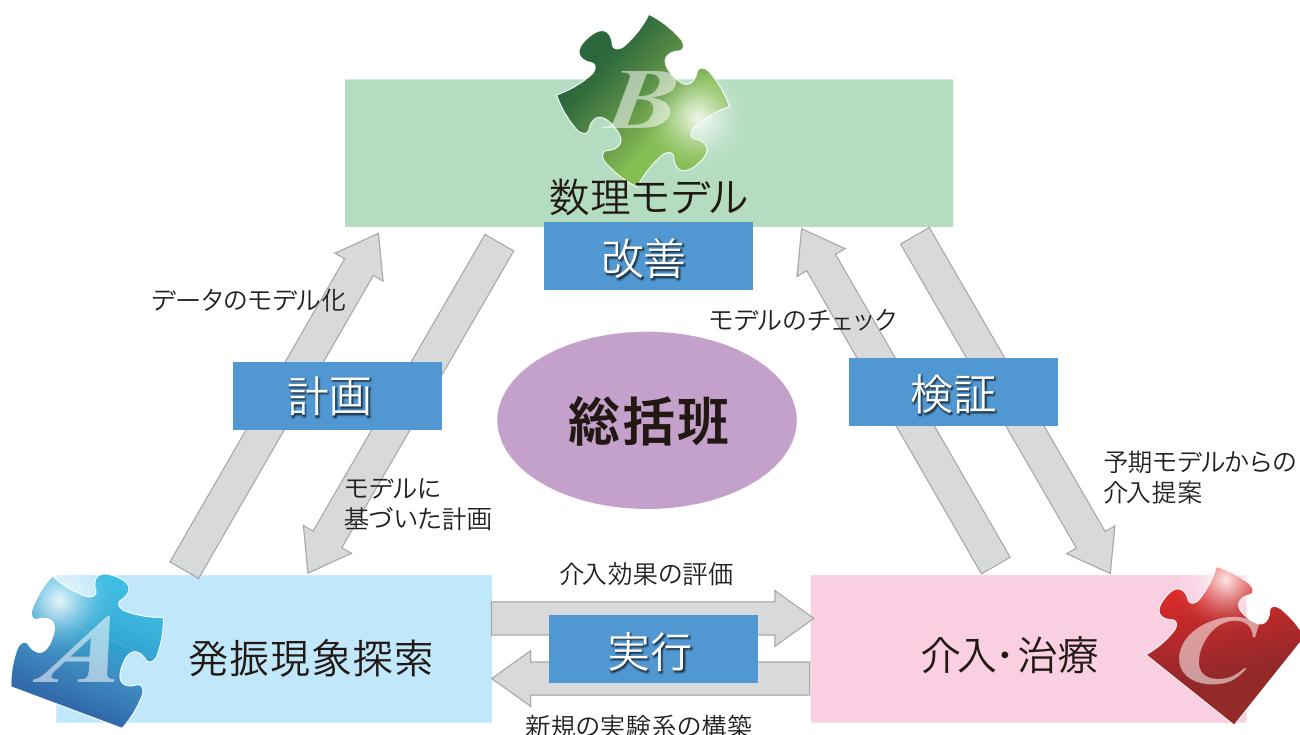
導き出されるのではないかと思います。

以上のような観点から、生体における様々な発振現象を探索することが、本研究の第1の目的です。しかし、闇雲に発振現象を調べていたのでは、本質的なことは見えてきません。非線形数理科学、複雑系科学、数理工学的な手法により、様々な生体の発振現象を統一的に理解するモデルを作成し、発振現象の基盤にある生体の性質を明らかにするのが、第2の目的です。さらに、生体の発振現象に介入することにより、生体の機能を制御したり病態を変化させます。このことにより発振現象の因果的な意義を明らかにし、さらには治療法の開発を目指すのが第3の目的です。

これら3つの目的に対応してA探索班、B理論班、C介入班が、融合的に連携し、神経細胞、動物モデル、ヒト臨床研究という多様な実験・研究と解析・モデル化を行います。具体的には、A班では、細胞内現象、靈長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録、そしてヒト脳システム

の先端的計測といった各班の取り組みから、多次元・多階層での新規発振現象を探索します。B班では、非線形振動・発振を伴う多次元・多階層の神経ネットワークの機能分化と自己組織化の数理モデルを推定・構築します。C班では、動物での遺伝子操作や光遺伝学を用いた発振現象への介入、ヒトでの非侵襲的脳刺激法を用いた動的な神経ネットワークへの人為的制御、神経・精神疾患などのネットワーク病態への治療的介入や、神経再組織化の誘導を研究することにより、介入による発振制御と臨床応用を目指します。総括班は、各班の共同研究がうまく進行するよう調整役を担います。さらに研究課題の公募も行い、人文・社会科学分野も含め、意欲的な若手研究者による研究計画を広く採択する予定です。

3班が融合的に取り組むことによりオシロロジーという新領域を創設するとともに、オシロロジーを理解・駆使できるような人材の育成を目指して、頑張りましょう。



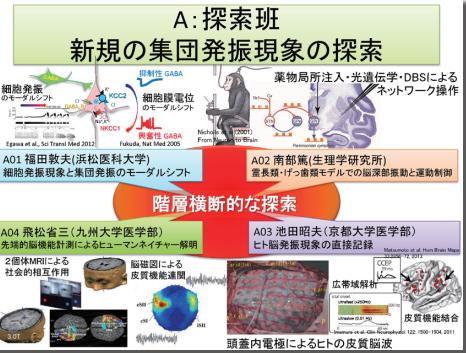
各研究グループの抱負



計画研究A班 新規の集団発振現象の探索

Mission

新規の集団発振現象の探索です(図参照)。神経系の集団発振現象と同期化が機能分化と自己組織化の場であるという作業仮説を基に、実験研究データベースも共有する有機的な連携を目指します。また、オシロロジーの観点に立つことで、認知症、てんかん、パーキンソン病、統合失調症などの神経精神疾患を、還元論的に遺伝子変異や神経変性とだけ見るのではなく、自律的脳ネットワークの動態的な機能不全なわち「ネットワーク病」として理解することを目標にします。



A01

細胞発振現象と集団発振のモーダルシフト

(代表・浜松医科大学・福田敦夫)

発振のモーダルシフトにおけるGABA/Cl-ホメオダイナミクス及びネットワークモーダルシフトへのGABA/Cl-ホメオダイナミクスの関与に関する研究を進めて、細胞から神経回路レベルのマルチモーダルな発振現象の解明を行います。

A02

靈長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御

(代表・生理学研究所・南部篤)

動物個体レベルでける振動を探査します。これにより正常機能や神経疾患における意義を探るだけでなく脳深部振動を制御することによって神経精神疾患を治療する方略を立てます。

A03

ヒト脳発振現象の直接記録

(代表・京都大学医学部・池田昭夫)

ヒト(患者)の脳活動を直接(侵襲的)記録して、正常・てんかん病態下の多次元・多階層の新規発振現象の探索ならびに発振現象の数理的理による異常発振の介入と制御機構の解明を目指します。

A04

先端的脳機能計測によるヒューマンネイチャー解明

(代表・九州大学医学部・飛松省三)

機能的MRI、脳磁場などによるヒト脳活動の非侵襲的計測を行って、認知と非侵襲的脳刺激による神経揺らぎの生理学的意義の解明や高次脳機能の広域ネットワークの解明を行います。

他班との連携

1. 遺伝子改変した細胞集団、靈長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録・ヒト脳システムの先端的計測といった各班の取り組みから、多次元・多階層での新規発振現象を探査します。
2. B班と連携し、実記録データから数理学的モデルを構築・検証します。
3. C班と連携して、光遺伝学、皮質電気刺激、非侵襲的電磁気刺激など様々な介入手法を導入して、発振現象の機能的意義の解明とネットワーク病態下の異常発振の解明と制御を目指します。

本年度の研究成果

- A01班 Saitsu H et al: De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep* 5: 15199, 2015.
- A02班 Chiken S et al: Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex*, 25: 4885-4897, 2015.
- A03班 Kanazawa K et al: Intracranially- recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 126, 47-59, 2015.
- A04班 Chatani Y et al: Neuromagnetic evidence for hippocampal modulation of auditory processing. *NeuroImage*, 124: 256-266, 2016. (e-pub ahead)



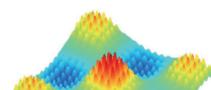
計画研究B班 データ対話的な数理モデル構築 *Mission*

B班では、A,C班との協働作業を行いヒューマンネイチャーの根幹をなす脳機能に関する新しい数理モデルの構築を目指します。

B01 階層的な動的ネットワークの構築

(代表・東京大学大学院・森田 賢治)

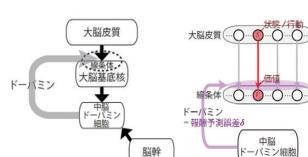
時間・空間的な階層性を持つネットワークにおける振動・発振や揺らぎを伴う現象の機構および機能を明らかにすることを目指します。既存の理論とは異なり、大きく振動数の異なる振動子のm:n同期や、“振動死”



$$\frac{d\phi_1}{dt} = \omega_1 + KZ(\phi_1)p(\phi_2)$$

$$\frac{d\phi_2}{dt} = \omega_2 + KZ(\phi_2)p(\phi_1)$$

と呼ばれる振動停止現象を統一的に扱える理論構築を目指します。並行して、シナプス・細胞・神経回路という多階層のネットワークが意思決定、学習、情動にいかに関わるかについて、理論、実験両面からの解明を目指します。

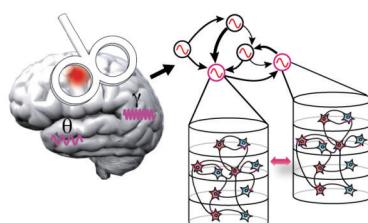


B02 脳領域間の機能的ネットワークの推定

(代表・立命館大学・北野 勝則)

脳領域間機能的ネットワークを導出する解析法を開発し、ヒト認知活動時の脳領域間情報伝達活動態を明らかにすることを目指します。EEGやECOG計測で記録される振動活動に着目し、全脳レベル

脳活動ダイナミクスをモデルベース解析法により非線形振動子ネットワークモデルとして記述します。さらにこの手法を脳活動計測実験データに適用し、安静・認知活動間や、正常脳・病態脳における脳領域間の情報流の違いを明らかにすることを目指します。



B03 ネットワーク自己再組織化の数理的基盤の創成

(代表・北海道大学・津田 一郎)

脳をダイナミカルシステム(力学系)として捉え、神経活動の力学的状态と脳の情報処理および機能との因果関係の解明を目指します。従来の自己組織化理論とは異なり、マクロなレベルに課せられた環境からの拘束条件がミクロなレベルでの自己組織化を促進

する機構の解明を目指します。これにより、精神疾患を脳の力学的状態の不全(ネットワーク病)として捉え、疾患症状を説明する数理モデルの構築や健常と疾患を区別するための有効なダイナミックマーカー(時空間活動の相関や振動的活動などの統計的特徴量)の探求を行います。

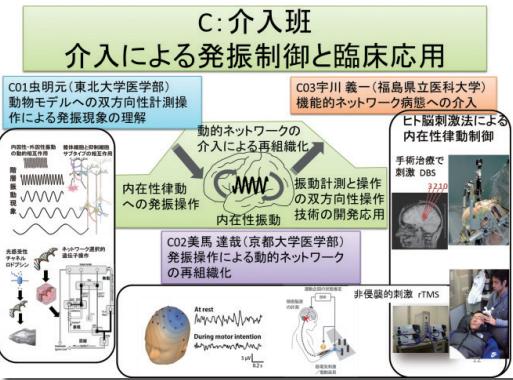


計画研究C班 介入による発振制御と臨床応用 *Mission*

C班は発振現象をしめす脳に積極的に介入することで発振現象のメカニズムを理解したり制御することを目指します。また基礎的研究と臨床応用を行うことで、脳活動の振動を多元的、階層的に理解することを目指します。

動物脳ではオシレーション操作計測や遺伝子操作による選択的な経路操作のツールをもちいた研究を行います。オプトジェネティクス、多点計測からの脳応答性を脳活動の振動性を非線形性と行動、認知に結びつける研究をすすめます。

臨床的には運動異常症や認知症や統合失調症などの神経・精神疾患に対して介入手法の研究を行います。方法論としては非侵襲的脳刺激法・ニューロフィードバックの応用、またDBS・神経再生などの治療法における発振現象の理解や役割さらに治療方法の開発を目指します。



動物モデルへの双方向性計測・操作による発振現象の理解

C01

(代表・東北大学・虫明 元)

3つの研究テーマが有ります。1) 振動の研究のための双方向性の計測操作技術を構築し、オプトジェネティクス手法や多点計測操作技術を発展させ、特定回路の操作と計測を組み合わせた動物を基盤した実験系を確立し、

2) 脳が内因性に示す振動現象と知覚・行動時の外因性の振動現象、神経活動の相互作用を理解し、3) 非線形に変化する振動の数理理解をB班などの連携ですすめ、発振現象の神経メカニズムとその機能的意義の解明を目指します。

C02

発振操作による動的ネットワークの再組織化

(代表・立命館大学・美馬達哉)

「ネットワーク病態」仮説すなわち神経精神疾患の発症と機能的回復には、発振現象を基盤とした動的ネットワークの変化(再組織化)が関わっているという仮説を元にして新しい着想で動的ネットワークの再

組織化を解明を目指します。B理論班と緊密に連携してモデルベースな実験を遂行し、発振操作による動的ネットワーク制御を構成論的に検証することで新規治療法を開発し、オシロロジーに基づく「臨床数理科学」の創成を目指します。

C03

機能的ネットワーク病態への介入

(代表・福島県立医科大学 宇川 義一)

ネットワーク全体のオシレーション、階層構造を含めたオシレーションを基盤に、神経疾患の病態生理を解明し、その病態に適した外部からの介入を用いて、神経疾患の治療を開発する事を目的としています。介入方法としては、非侵襲的なスライドに示すようなTMS、QPSなどに

よる介入と、侵襲的なDBS、大脳皮質刺激などを適宜組み合わせてアプローチします。これらを統合して、神経疾患をオシロネットワーク異常としてとらえ、一方で神経疾患へ治療介入する方法を開発することを目指します。

活動報告

キックオフシンポジウム・公募説明会を開催

日時：平成 27 年 9月 24日(木) 14:00~18:00 場所：東京大学 本郷キャンパス 赤門北側 福武ラーニングセンター

プログラム

Program

14:00-14:10	新学術領域研究の説明 学術調査官 熊田 亜紀子 (東京大学大学院 工学系研究科)
14:10-14:50	領域概要説明 領域代表 南部 篤 (自然科学研究機構生理学研究所)
14:50-15:00	休憩
15:00-15:20	A班 新規の集団発振現象の探索 福田 敦夫 (浜松医科大学 医学部)
15:20-15:40	B班 データ対話的な数理モデル構築 津田 一郎 (北海道大学 理学研究院数学部門)
15:40-16:00	C班 介入による発振制御と臨床応用 虫明 元 (東北大大学院 医学研究科)
16:00-16:20	全体質疑
16:20-16:30	休憩
16:30-17:10	講演1 二つの脳の協調が生む一つの心：ハイパースキャニングによるシンクロナイゼーション研究 芦阪 直行 (京都大学 名誉教授)
17:10-17:20	休憩
17:20-18:00	講演2 脳の病気とオシレーション 飛松 省三 (九州大学大学院 医学研究院)



領域概要を説明する南部領域代表



シンポジウムの様子



情報交換会の様子

Reports

第1回領域会議を開催

日時：平成28年1月14日～15日 場所：ザ・レイガンズ スパ & リゾート（福岡県福岡市）

1日目（1月14日）

成果発表1

13:30-14:50

- 13:30-13:50 福田 敦夫 **A01**
 (浜松医科大学・医学部・神経生理学講座)
**胎仔期の移動中ニューロンにみられる
細胞内Ca²⁺と膜電流の振動**
- 13:50-14:10 南部 篤 **A02**
 (自然科学研究機構生理学研究所・生体システム研究部門)
大脳基底核の機能に関して、解決すべき問題点
- 14:10-14:30 池田 昭夫 **A03**
 (京都大学大学院・医学研究科・てんかん運動異常生理学)
ヒト脳からの実記録データとその解釈
- 14:30-14:50 飛松 省三 **A04**
 (九州大学大学院・医学研究院・臨床神経生理学)
自発脳振動と脳の反応性

成果発表2

15:00-16:00

- 15:00-15:20 虫明 元 **C01**
 (東北大大学院・医学系研究科・生体システム生理学)
動物を用いた局所電場電位の発振現象とその変化
- 15:20-15:40 美馬 達哉 **C02**
 (立命館大学・先端総合学術研究科)
**発振操作による動的ネットワークの再組織化：
パターン電気刺激によるヒト行動変容の可能性を中心**
- 15:40-16:00 宇川 義一 **C03**
 (福島県立医科大学・医学部・神経内科学講座)
**LEVODOPAの中枢神經機能的結合への影響
RS-FMRIによる計測**

ワークショップ1

「発振現象探索と理論研究の融合による新展望」

16:20-18:00

- 16:20-16:45 秋田 天平 **A01**
 (浜松医科大学・医学部・神経生理学講座)
**乳幼児期発症の全般てんかんをもたらす
電位依存性カリウムチャネルKv2.1突然変異体は
神經連続発火活動を抑制する**
- 16:45-17:10 南部 篤 **A02**
 (自然科学研究機構生理学研究所・生体システム研究部門)
大脳基底核疾患の神経活動：何が本質的な変化か
- 17:10-17:35 大封 昌子 **A03**
 (代理発表 武山博文) (京都大学大学院・医学研究科・臨床神経学)
**てんかん発作発現における神經細胞と
グリア細胞の作用メカニズム**
- 17:35-17:47 竹田 昂典 **A04**
 (九州大学大学院・医学研究院・臨床神経生理学)
**錯視の知覚発生に関与する脳神経活動の探索：
変動脳磁場の時空間的動態解析**
- 17:47-18:00 中薗 寿人 **A04**
 (九州大学大学院・医学研究院・臨床神経生理学)
**経頭蓋交流電気刺激による視覚野への可塑的变化
の誘導について—視覚誘発電位での検討—**

2日目（1月15日）

成果発表3

9:30-11:30

- 9:30-9:45 森田 賢治 **B01**
 (東京大学大学院・教育学研究科・身体教育学コース)
神経活動パターンと神経結合の情報伝達特性
- 9:45-10:00 郡 宏 **B01**
 (お茶の水女子大学・基幹研究院・情報科学コース)
階層的同期現象の理論
- 10:00-10:15 藤澤 茂義 **B01**
 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・システム神経生理学研究チーム)
海馬シータ波位相前進と情報の統合
- 10:15-10:30 北野 勝則 **B02**
 (立命館大学・情報理工学部・計算論的神経科学)
モデルフリー解析法による信号の因果性の検出
- 10:30-10:45 青柳 富誌生 **B02**
 (京都大学・情報学研究科・非線形動力学)
力学系から見たモデルベースのリズムデータの解析手法
- 10:45-11:00 井上 謙一 **C01**
 (京都大学・靈長類研究所・統合脳システム部門)
**靈長類への遺伝子導入による神経回路の
機能操作と疾患モデル動物開発**
- 11:00-11:15 津田 一郎 **B03**
 (北海道大学・理学研究院数学部門)
DLB数理モデルと関連する数理解析
- 11:15-11:30 伊藤 浩之 **B03**
 (京都産業大学・コンピュータ理工学部・インテリジェントシステム学科)
**皮質活動における内因性拘束と
外因性closed loop feedbackによる拘束**

ポスターセッション2

12:00-13:00

ワークショップ2

「データベースの共有：実例紹介と手法の検討」

13:00-15:50

- 13:00-13:30 中江 卓郎
 (京都大学大学院・医学研究科・脳神経外科学)
**ECOGデータを用いた共同研究における
データ共有の実際**
- 13:30-14:00 中澤 栄輔
 (東京大学大学院・医学系研究科・医療倫理学)
脳科学における共同研究に際する倫理的問題など
- 14:00-14:30 我妻 広明
 (九州工業大学・生命体工学研究科・人間知能システム工学専攻)
**Neuroinformaticsプラットフォームによる公的
データベースの枠組みと実験・理論の統合的研究の推進**
- 14:30-15:50 総合討議

ポスターセッション1

20:00-21:30



ワークショップ1「発振現象探索と理論研究の融合による新展望」の様子



第1回領域会議の参加者

今後の予定

第2回領域会議を開催予定。

日時:平成28年6月27-28日

場所:ガトーキングダム札幌(北海道札幌市)

編集後記



今後も領域での研究の進捗状況や、
新たな取組みなどの情報を発信していきたいと思います。(武山)

編集・発行

新学術領域「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」広報委員会

領域ホームページ: <http://www.nips.ac.jp/oscillology/>

広報委員会 E-mail: osc_pub@nips.ac.jp